

# Relação entre os metabólitos secundários da *Campomanesia lineatifolia* Ruiz & Pavón e as suas potenciais atividades anti-inflamatória e gastroprotetora

*Relationship between secondary metabolites of Campomanesia lineatifolia Ruiz & Pavón and their potential anti-inflammatory and gastroprotective activities*

Rezende R.B.<sup>1</sup>

ARTIGO ORIGINAL | ORIGINAL ARTICLE

## RESUMO

*Campomanesia lineatifolia* Ruiz & Pavón é comumente conhecida como guabirabeira, gaviroba, gabirola ou gabirolano, sendo distribuída no Brasil, Peru, Equador e Colômbia. É uma espécie nativa das florestas primitivas na Amazônia ocidental. O seu fruto é comestível e muito valorizado para uso na elaboração de doces, sucos e licores. A atividade biológica das diferentes espécies de *Campomanesia* é atribuída sobretudo à presença de metabólitos secundários identificados em alguns estudos, como terpenos, champanonas, flavonóides, taninos e saponinas. Desta feita, o objetivo do trabalho foi listar os metabólitos secundários, já identificados, da espécie *C. lineatifolia*, e compreender as suas potenciais atividades anti-inflamatória e gastroprotetora. Efetuou-se uma revisão narrativa da literatura, no período de julho de 2022 a novembro de 2022, através de pesquisas nas bases de dados científicas Scielo e Pubmed e no site do Google Scholar. A análise fitoquímica das sementes de *C. lineatifolia* identificou as  $\beta$ -tricetonas como constituinte maioritário, considerada uma classe relativamente rara de metabólitos secundários. Também foram isolados quercitrina e catequina e demonstraram que a espécie *C. lineatifolia* contém altos teores de substâncias fenólicas, como flavonoides e taninos, destacando o seu papel como antidiarreico, uso etnofarmacológico de antiúlcera e cicatrizante. Portanto, a continuidade da pesquisa sobre as propriedades químicas e biológicas da espécie *C. lineatifolia* torna-se importante para vincular o seu uso na medicina tradicional ao tratamento de úlceras gástricas e de outras patologias e/ou enfermidades.

**Palavras-chave:** atividade anti-inflamatória, atividade gastroprotetora, *Campomanesia lineatifolia*, metabólitos secundários, plantas medicinais.

## ABSTRACT

*Campomanesia lineatifolia* Ruiz & Pavón is commonly known as guabirabeira, gaviroba, gabirola, or gabirolano, and is distributed in Brazil, Peru, Ecuador, and Colombia. It is a native species of primitive forests in western Amazonia. Its fruit is edible and highly valued for use in the preparation of sweets, juices, and liqueurs. The biological activity of the different species of *Campomanesia* is attributed mainly to the presence of secondary metabolites identified in some studies, such as terpenes, champanones, flavonoids, tannins and saponins. Thus, the objective of the study was to list the secondary metabolites already identified from *C. lineatifolia* species, and to comprehend their potential anti-inflammatory and gastroprotective activities. Through a narrative review of the literature, in the period from July 2022 to November 2022, scientific databases were searched, such as Scielo and Pubmed, as well as the Google Scholar website. The phytochemical analysis of *C. lineatifolia* seeds identified  $\beta$ -triketones as the majority constituent, considered a relatively rare class of secondary metabolites. Quercitrin and catechin were also isolated, and demonstrated that the species *C. lineatifolia*, contains high levels of phenolic substances, such as flavonoids and tannins, suggesting its role as antidiarrheal, ethnopharmacological use of anti-ulcer and healing. Therefore, further research on the chemical and biological properties of the species *C. lineatifolia* becomes important to connect its use in traditional medicine to the treatment of gastric ulcers, as well as other pathologies and/or diseases.

**Keywords:** anti-inflammatory activity, gastroprotective activity, *Campomanesia lineatifolia*, secondary metabolites, medicinal plants.

<sup>1</sup> Biomédico. Departamento de Biociências. Universidade Federal de São Paulo. Baixada Santista, São Paulo, Brasil.

**Autor para correspondência:** Rubens Barbosa Rezende; rubensrezende425@gmail.com. R. Silva Jardim, nº 136 – Vila Mathias, 11015-020, Santos, Brasil.

Submetido/Submitted: 29 de novembro de 2022 | Aceite/Accepted: 04 de janeiro de 2023

## INTRODUÇÃO

Além do metabolismo primário, as plantas também possuem um metabolismo secundário, que lhes permite produzir e acumular constituintes de diferentes propriedades químicas. Os diversos constituintes desse metabolismo são chamados de metabólitos secundários e possuem diferentes funções ecológicas e atividades biológicas<sup>1</sup>. Os metabólitos secundários são conhecidos como uma área de interação química entre as plantas e o ecossistema ao seu redor, capaz de ser sensibilizada por fatores ambientais<sup>2</sup>.

Gobbo-Neto e Lopes (2007)<sup>3</sup> relataram que muitos fatores demonstram correlações entre si e não atuam de forma isolada, sendo capazes de influenciar o metabolismo secundário, como por ex.: sazonalidade, ritmo circadiano e desenvolvimento, temperatura, disponibilidade hídrica, radiação ultravioleta, nutrientes (macro e micronutrientes), altitude, poluição atmosférica e indução por estímulos mecânicos ou ataque de patógenos. Além disso, outros fatores são capazes de influenciar o conteúdo final de metabólitos secundários em plantas medicinais e impactar a sua qualidade, como por ex.: condições em que a espécie foi coletada, estabilização e estocagem<sup>3</sup>.

A atividade biológica das diferentes espécies de *Campomanesia* é atribuída principalmente à presença de metabólitos secundários identificados em alguns estudos, como terpenos, champanonas, flavonóide, taninos e saponinas<sup>4-6</sup>. Entre essas substâncias, destacam-se os flavonóides, com uma gama de propriedades bioquímicas e farmacológicas de interesse. Além das suas propriedades

antioxidantes há evidências de que essas substâncias podem afetar uma variedade de funções biológicas, como permeabilidade capilar, processos secretores envolvidos em respostas inflamatórias e atividade de enzimas, receptores ou carreadores<sup>4-6</sup>.

A espécie *Campomanesia lineatifolia* Ruiz & Pavón é comumente conhecida como “guabirabeira, gaviroba ou gabirobano” Brasil, “palillo” no Peru; e “guayavo de Anselmo ou guayava de palo” na Colômbia. O nome gaviroba significa “árvore com casca ácida” em guarani. O fruto é comestível e muito valorizado para uso na elaboração de doces, sucos e licores<sup>7,8</sup>. Os estudos que relacionam as atividades fitoquímicas e biológicas da espécie *C. lineatifolia* ainda são escassos na literatura. Barbosa (2009)<sup>9</sup> isolou os flavonoides, quercitrina e catequina e demonstrou que a espécie *C. lineatifolia*, além da sua elevada atividade antioxidante, contém altos teores de substâncias fenólicas, como flavonoides e taninos, sugerindo o seu uso etnofarmacológico como antidiarreico, antiúlcera gástrica e cicatrizante.

Madalosso e colaboradores (2012)<sup>10</sup> demonstraram que o extrato etanólico e a fração de acetato de etila de *C. lineatifolia* protegeram a mucosa gástrica de ratos da lesão induzida por etanol e indometacina e que o efeito gastroprotetor parecia estar associado à sua atividade antioxidante e seu conteúdo de polifenóis.

Dessa forma, dada a escassez de estudos sobre as atividades biológicas da espécie *C. lineatifolia* e a necessidade da procura de novos fármacos ou fitofármacos faz-se necessário este estudo, cujo objetivo é listar os metabólitos secundários já

identificados da espécie *C. lineatifolia* e compreender a sua potencial atividade anti-inflamatória e gastroprotetora.

## MÉTODOS

Este estudo é uma revisão narrativa da literatura. De acordo com Rother (2007)<sup>11</sup>, artigos de revisão narrativa são publicações amplas adequadas para descrever e discutir desenvolvimentos ou ‘estado da arte’ sobre determinado tópico de uma perspectiva teórica ou conceitual. São os textos que constituem a análise da literatura científica na interpretação e análise crítica dos autores. Embora a força da sua evidência científica seja considerada baixa devido à impossibilidade de replicar os seus métodos, as revisões narrativas podem facilitar o debate sobre determinados temas, tirar dúvidas e colaborar na aquisição e atualização do conhecimento num curto período de tempo<sup>11</sup>.

O processo de coleta do material foi realizado de forma não sistemática no

período de julho de 2022 a novembro de 2022. Foram pesquisadas bases de dados científicas, tais como: *Scielo* e *Pubmed*, como também no site do *Google Scholar*. Por fim, estes materiais foram lidos na íntegra, categorizados e analisados criticamente.

## RESULTADOS E DISCUSSÃO

Os estudos que estabelecem uma relação entre atividades fitoquímicas e biológicas da espécie *C. lineatifolia* ainda são escassos na literatura. A análise fitoquímica das sementes de *C. lineatifolia* identificou as  $\beta$ -triketonas como maior constituinte<sup>12,13</sup>. Já Barbosa (2009)<sup>9</sup> isolou quercitrina e catequina e demonstrou que a espécie *C. lineatifolia*, contém altos teores de substâncias fenólicas, como flavonoides e taninos, sugerindo o seu papel como antidiarreico, uso etnofarmacológico de antiúlcera e cicatrizante. Na tabela 1 estão dispostos a relação dos metabólitos secundários identificados da espécie *C. lineatifolia*.

Tabela 1. Relação dos metabólitos secundários provenientes da espécie *C. lineatifolia*.

Espécie	Material vegetal	Metabólitos secundários	Referências
<i>C. lineatifolia</i>	Óleo essencial das folhas	3-hexen-1-ol, $\alpha$ -cadinol, 1,1-dietoxietano e 2,3-diciano-7,7-dimetil- 5,6-benzonorbornadieno, aromadendrene 2 e [3-S-(3 $\alpha$ , 3 $\alpha$ , 6 $\alpha$ , 8 $\alpha$ )]-4,5,6,7,8,8a-hexahidro-3,7,7-trimetil-8-metileno-3H-3a,6-metanoazuleno, $\alpha$ -bisabolol e $\beta$ -curcumeno.	NEVES <i>et al.</i> , 2022 <sup>14</sup>
	Extrato etanólico otimizado das folhas	Licurosídeo, 14 $\alpha$ -hidroxi-15-acetoxisclareol, Gaigrandina, Ácido birsônico, Champanona D, Ácido heptanoico, Decumbesterona  A, Criptocariol C, Hidroxi-acetil  Hidroshengmanol xilopiranosídeo, Rubescensina M, Gingerglicolipídio A, (iso)leptospermona.	NEVES, 2021 <sup>15</sup>

Tabela 1. Relação dos metabólitos secundários provenientes da espécie *C. lineatifolia* (cont.).

Espécie	Material vegetal	Metabólitos secundários	Referências
<i>C. lineatifolia</i>	Extrato etanólico foliar	Catequina (flavan-3-ol) e quercitrina (flavonol).	NEVES <i>et al.</i> , 2020 <sup>16</sup>
	Extrato etanólico foliar	Flavonóides, taninos, (+)-catequina (2R,3S)-5,7,3',4'-tetra-hidroxi-flavan-3-ol (catequina) e quercetina 3-O- $\alpha$ -ramnosídeo (quercitrina).	MADALOSSO <i>et al.</i> , 2012 <sup>10</sup>
	Extrato etanólico das folhas	Quercitrina, flavonoides e taninos.	MADALOSSO, 2011 <sup>17</sup>
	Extratos Diclorometano, Acetato de etila e n-Butanol das folhas	Flavonoides, taninos, quercetina e rutina.	BARBOSA, 2009 <sup>9</sup>
	Extrato volátil das folhas	(Z)-3-hexenol, cadinanos sesquiterpenos, $\beta$ -cadinol, $\gamma$ -cadinol e $\delta$ -cadinol.	OSORIO <i>et al.</i> , 2006 <sup>13</sup>
	Extrato volátil da polpa	â-triketones, ésteres, furânicos, ácidos, álcoois, terpenóides, C13-norisoprenoides, champanona C, acetato etílico, 2,5-dimetil-4-metoxi-3(2H)-furanona, champanone B, e champanone F.	
	Extrato da casca	champanona C, champanones F e E, limonene, champanona B, 2,5-dimetil-4-metoxi-3(2H)-furanona, acetato de etilo, champanona D, e p-menth-8(4)-ene-1,2-diol.	
	Extrato da folha	C13-norisoprenoides e álcoois (após â-triketones), com champanone A, champanones F e E, 3-hydroxy-5,6-epoxy-â-ionol, (Z)-3-hexenol, e ácido sincrápico.	OSORIO <i>et al.</i> , 2006 <sup>13</sup>

Tabela 1. Relação dos metabólitos secundários provenientes da espécie *C. lineatifolia* (cont.).

Espécie	Material vegetal	Metabólitos secundários	Referências
<i>C. lineatifolia</i>	Extrato metanólico das sementes	Champanonas A (1) e B (2), 2,3-dihidro-5-hidroxi-6,8,8-trimetil-2-fenil-4H-1-benzopiran-4,7(8H)-diona (champanona C). As estruturas de 1 e 2 foram determinadas como sendo 2,2,4,4-tetrametil-6-(1-oxo-3-fenilprop-2-enil) ciclohexano-1,3,5-triona (ocorre como uma forma enol) e 2,2,4-trimetil-6-(1-oxo-3-fenilprop-2-enil) ciclohexano-1,3,5-triona (ocorre na forma enol).	BONILLA <i>et al.</i> , 2005 <sup>12</sup>

Fonte: elaborado pelo autor, 2022.

Barbosa (2009)<sup>9</sup>, na sua investigação, enfatizou que os perfis cromatográficos por cromatografia em camada delgada (CCD) foram obtidos usando reveladores químicos específicos para flavonóides e constatou bandas amarelas e laranjas em placas cromatográficas coradas com difenilboriloxietilamina/polietilenoglicol (NP/PEG), o que confirmou a presença de flavonóides nas folhas de *C. lineatifolia*. Os resultados encontrados na determinação de taninos e flavonóides são estimativas do teor desses compostos em termos dos seus equivalentes químicos, pirogáolol e quercetina, respetivamente. Ainda Barbosa (2009)<sup>9</sup> reforça que, a partir das medições realizadas, pode-se observar que a *C. lineatifolia* é rica em compostos fenólicos, com maior proporção de taninos em relação aos flavonóides. Os teores de polifenóis totais, taninos totais e flavonóides do extrato etanólico bruno são muito superiores aos do pó da *C. lineatifolia*. Isso indica que o método utilizado (percolação com etanol 96° GL) foi eficaz na extração desses compo-

nentes das folhas da *C. lineatifolia*. Sendo esta fração a mais significativa em teores de flavonoides, quando comparadas com outras, e nesta amostra foi possível o isolamento de três flavonoides a substância HH, a quercitrina e a catequina. Estudos em espécies do género *Campomanesia* mostraram que diferentes atividades biológicas são devidas principalmente à presença de metabólitos secundários, como terpenos, flavonóides, champanonas, taninos e saponinas<sup>4,6</sup>. Os flavonóides são derivados da fenilcromonas e pertencem a uma grande classe de componentes amplamente distribuídos em plantas vasculares. Além das suas propriedades antioxidantes há evidências de que tais substâncias são capazes de afetar uma variedade de funções biológicas, como processos secretores envolvidos em respostas inflamatórias, permeabilidade capilar e atividade de enzimas (receptores ou carreadores)<sup>4,6</sup>. Na tabela 2 estão descritas as atividades anti-inflamatória e gastroprotetora exercidas pela espécie *C. lineatifolia*.

Tabela 2. Substâncias identificadas e atividades biológicas da espécie *C. lineatifolia* e seus respetivos testes e doses/concentrações.

Espécie	Atividades biológicas	Substância identificada	Material vegetal	Testes	Doses/concentrações	Referências
<i>C. lineatifolia</i>	Atividade anti-inflamatória	Fenólicos	EE	<i>in vitro</i>	62,5; 125 e 250 µg/mL e 3, 30 e 100 µg/mL	NEVES, 2021 <sup>15</sup>
		Fenólicos	EE	<i>in vivo</i>	50, 100 e 200 mg/Kg	
	Atividade gastroprotetora	Fenólicos	EE	<i>in vivo</i>	100, 250, 500 mg/kg	
		Flavonóides, taninos, catequina e quercitrina	EE	<i>in vivo</i>	100, 200 e 400 mg/kg	
		Flavonóides, taninos, catequina e quercitrina	EE e EAFC	<i>in vivo</i>	100-400 mg/kg	

Nota: EE (extrato etanólico); EAFC (fração acetato de etila). Fonte: Elaborado pelo autor, 2022.

As propriedades anti-inflamatórias das espécies de *Campomanesia* foram demonstradas em diversos estudos que estão correlacionados com a presença de substâncias químicas fenólicas como flavonóides e terpenóides e seus efeitos sobre citocinas pró-inflamatórias como fator de necrose tumoral  $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ), Interleucina-6 (IL-6) e óxido nítrico (NO), fatores de transcrição fator nuclear kappa B (NF- $\kappa$ B), atividade da Cicloxigenase 1 (COX-1) e Cicloxigenase 2 (COX-2) e redução de radicais livres, e aumento da síntese de Interleucina-10 (IL-10), citocina imunorreguladora<sup>18-21</sup>.

Um exemplo utilizado é o modelo de lesão gástrica induzida por etanol, a técnica é uma adaptação de Madalosso *et al.* (2012)<sup>10</sup>.

Os resultados de Neves (2021)<sup>15</sup> enfati-

zam que os ensaios *in vitro* apresentados confirmam o que foi demonstrado neste modelo *in vivo* de lesão por etanol, no qual o tratamento com extrato etanólico de *C. lineatifolia* ajuda a reduzir processos inflamatórios na mucosa gástrica, sugerindo atividade anti-inflamatória e redução do dano da mucosa, determinado por áreas necróticas. Em particular, como já descrito, o perfil fitoquímico do extrato, com flavonóides e terpenóides como constituintes principais, está associado a outras substâncias menores identificadas e possivelmente também à atividade anti-inflamatória observada. Na Figura 1, pode observar-se o mecanismo proposto para a atividade anti-inflamatória e gastroprotetora do extrato etanólico rico em fenólicos das folhas de *C. lineatifolia*<sup>15</sup>.



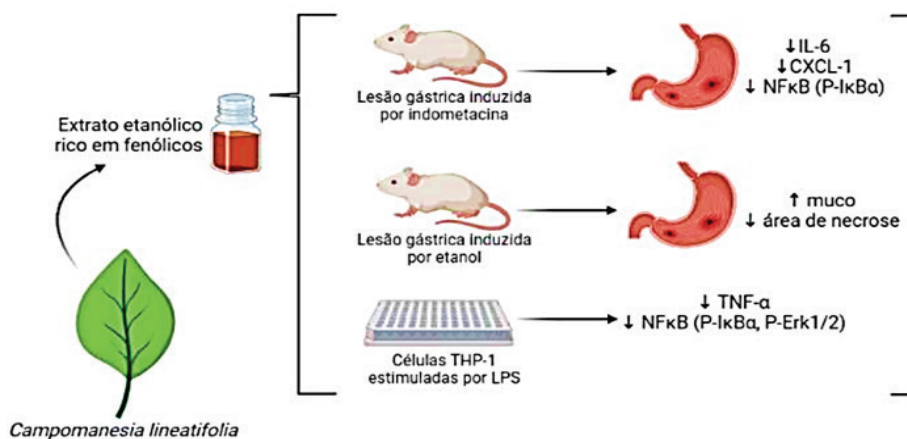


Figura 1. Mecanismo proposto para atividade anti-inflamatória e gastroprotetora do extrato etanólico rico em fenólicos das folhas de *C. lineatifolia*. Fonte: adaptado de Neves, 2021, p. 200<sup>15</sup>.

Tendo em consideração os resultados da atividade anti-inflamatória obtidos pela inibição do TNF- $\alpha$  e do NF $\kappa$ B em ensaios *in vitro*, foi realizada a avaliação adicional dos parâmetros inflamatórios num modelo *in vivo* de lesão gástrica induzida por indometacina, dada a inibição de IL-6 e capacidade de família de quimiocinas (CXCL-1), uma vez que o extrato reduziu a síntese de IL-6 e CXCL-1 nas três concentrações testadas<sup>15</sup>. Na sua capacidade de inibir a produção de TNF- $\alpha$  na sua linhagem celular de monócito humano (THP-1) estimuladas por lipo-

polissacarídeo (LPS) (Figura 2), três concentrações testadas do extrato e as substâncias isoladas quercitrina e miricetina demonstraram promover uma redução significativa na produção de TNF- $\alpha$ ., houve resposta semelhante à atividade do anti-inflamatório esteroideal dexametasona (controle positivo)<sup>15</sup>. Henrique e colaboradores (2016)<sup>19</sup>, expuseram a atividade anti-TNF- $\alpha$  *in vitro* de *C. lineatifolia* num estudo de triagem de plantas medicinais brasileiras em células THP-1 estimuladas por LPS, sugerindo que elas possuem atividade anti-inflamatória.

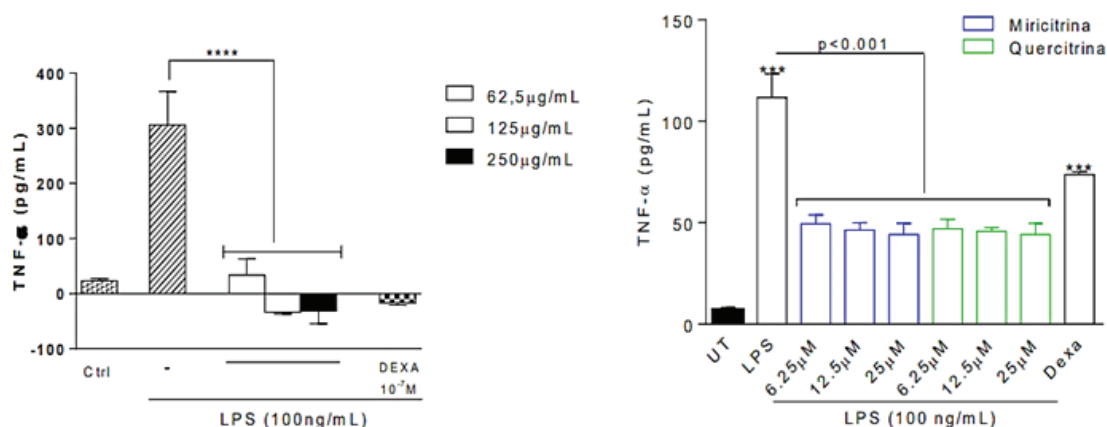


Figura 2. Capacidade inibitória do extrato etanólico rico em fenólicos e substâncias isoladas de *C. lineatifolia* em diferentes concentrações sob a produção de TNF- $\alpha$  em células THP-1 ativadas por LPS. Nota: Ctrl/UT, controle (células não tratadas); DEXA, dexametasona; LPS, lipopolissacarídeo. Fonte: adaptado de Neves, 2021, p. 193<sup>15</sup>.

Madalosso e colaboradores (2012)<sup>10</sup> demonstraram, no seu estudo, um efeito gastroprotetor em espécies de *C. lineatifolia* associado a um aumento na secreção de muco protetor e uma redução na área de lesão gástrica com extratos etanólico e fração de acetato de etila obtida das folhas como pré-tratamento.

Para avaliar a atividade gastroprotetora de um extrato etanólico rico em fenólicos de folhas de *C. lineatifolia* num modelo de lesão da mucosa gástrica induzida por indometacina, modelo adaptado de Maity *et al.* (2009)<sup>22</sup>; Yadav *et al.* (2012)<sup>23</sup> e Yadav *et al.* (2013)<sup>24</sup>.

Yadav e colaboradores (2012)<sup>23</sup> descreveram um modelo de lesão de indometacina e propuseram um mecanismo molecular para a indução de gastropatia. Conforme descrito anteriormente, o mesmo modelo foi replicado no estudo de Neves (2021)<sup>15</sup> para rastrear o mecanismo pelo qual o extrato de *C. lineatifolia* exerce a sua atividade anti-úlceras.

Yadav e colaboradores (2012)<sup>23</sup> demonstram que a ativação mediada por indometacina da via NF- $\kappa$ B, conforme refletida pela fosforilação da proteína I $\kappa$ B $\alpha$ , é consistente com a indução de TNF- $\alpha$ . Em resposta a estímulos inflamatórios, a proteína Inibidor de NF- $\kappa$ B (I $\kappa$ B $\alpha$ ) é fosforilada (P-I $\kappa$ B $\alpha$ ) e dissociada do fator nuclear NF- $\kappa$ B. Em sequência, o NF- $\kappa$ B transloca para o núcleo e atua como

fator de transcrição responsável pela ativação gênica de substâncias pró-inflamatórias como Molécula de adesão intracelular-1 (ICAM-1), óxido nítrico sintase induzida (iNOS), COX-2, Interleucina-1 $\beta$  (IL-1 $\beta$ ), TNF- $\alpha$ , IL-6 e Interleucina-8 (IL-8)<sup>25,26</sup> com isso amplificam a cascata inflamatória e exacerbam a lesão gástrica<sup>27,28</sup>.

Neves (2021)<sup>15</sup> sugere que o mecanismo gastroprotetor do extrato de *C. lineatifolia* está associado a uma redução na via de sinalização TNF- $\alpha$ /NF- $\kappa$ B (I $\kappa$ B $\alpha$ )/IL-6. Além disso, dado o papel quimiotático da CXCL-1 no recrutamento e ativação de neutrófilos, a redução desta quimiocina pelo tratamento com o extrato também sugere redução da infiltração inflamatória no tecido gástrico, contribuindo para sua proteção anti-inflamatória e gástrica.

Madalosso e colaboradores (2012)<sup>10</sup> e Neves (2021)<sup>15</sup> mostraram que o alto teor de flavonóides e a alta atividade antioxidante da fração acetato de etila obtida do extrato etanólico das folhas de *C. lineatifolia* ajuda a eliminar os radicais livres gerados pelo metabolismo do etanol, prevenindo danos gástricos e o uso etnofarmacológico desta espécie é sugerido como um agente gastroprotetor. Dessa forma, o tratamento com o extrato etanólico rico em fenólicos de *C. lineatifolia* reduziu as áreas necróticas e elevou a síntese do muco protetor, como pode ser observado na Figura 3.



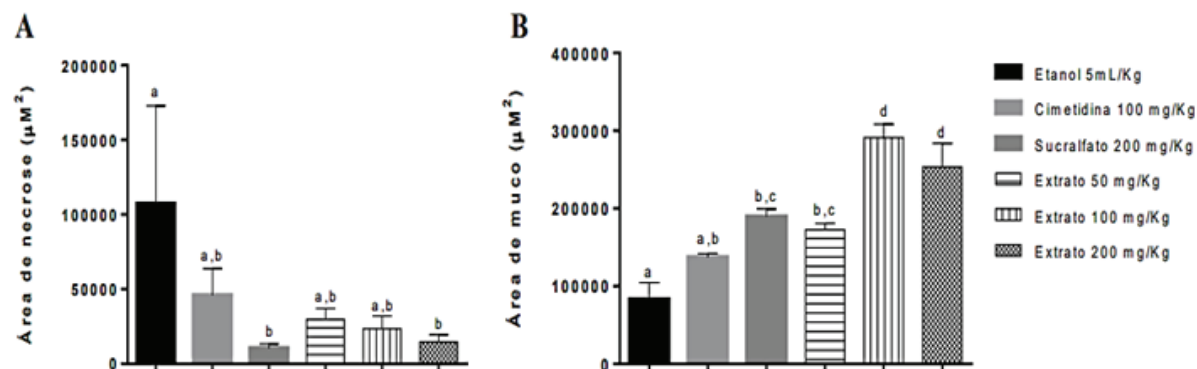


Figura 3. Área de necrose (A) e de muco (B) da mucosa gástrica em modelo de lesão gástrica induzida por etanol, após tratamento com cimetidina, sucralfato e extrato etanólico rico em fenólicos de *C. lineatifolia*. Nota: Cada barra representa a média  $\pm$  erro padrão da média, One-way ANOVA, com pós-teste Bonferroni,  $p < 0,05$ . (a-d) letras distintas diferem estatisticamente.

Fonte: Adaptado de Neves, 2021, p. 197<sup>15</sup>.

Neves e colaboradores (2020<sup>16</sup>; 2022<sup>14</sup>) e Neves (2021) demonstraram que o alto teor de flavonóides e a elevada atividade antioxidante da fração acetato de etila extraída do extrato etanólico de *C. lineatifolia* ajudaram a eliminar os radicais livres gerados pelo metabolismo do etanol e prevenindo os danos gástricos. Também sugeriram que esta possui propriedades etnofarmacológicas como agente gastroprotetor. Da mesma forma, nestes estudos, o tratamento com extrato etanólico rico em fenólicos de *C. lineatifolia* reduziu a área necrótica e elevou a síntese de muco protetor.

Madalosso (2011)<sup>17</sup>, no seu estudo, demonstrou que os efeitos gastroprotetores do extrato etanólico e da fração de acetato de etila foram confirmados pela inibição marcada de áreas hemorrágicas e necróticas induzidas por etanol e indometacina. Mesmo na dose mais baixa, o extrato e a fração reduziram significativamente a lesão gástrica em ambos os modelos. Um dos principais mecanismos atribuídos aos efeitos gastrotóxicos do etanol é a alteração da ho-

meostase das células gástricas e dano tecidual devido ao seu efeito direto sobre a mucosa e formação de radicais livres e espécies reativas de oxigênio (EROS)<sup>29,30</sup>. Neves (2021)<sup>15</sup> ressalta que os resultados dos ensaios *in vitro* confirmam o que foi demonstrado neste modelo *in vivo* de lesão por etanol, onde o tratamento com extrato etanólico de *C. lineatifolia* ajudou a reduzir processos inflamatórios na mucosa gástrica, sugerindo atividade anti-inflamatória e minimização do dano da mucosa, determinado por áreas necróticas. Em particular, como já descrito, o perfil fitoquímico do extrato, com flavonóides e terpenóides como constituintes principais, está associado a outras substâncias identificadas e possivelmente também à atividade anti-inflamatória observada<sup>15</sup>.

Neves (2021)<sup>15</sup> sugere que o extrato teve um bom efeito anti-inflamatório, medido pela redução do mediador pró-inflamatório TNF- $\alpha$  e pela inibição da via de sinalização do NF- $\kappa$ B pela proteína fosforilada de P-I $\kappa$ B $\alpha$  e P-Erk1/2 *in vitro*. Num modelo *in vivo*, o extrato foi capaz

de reduzir a síntese de IL-6, CXCL-1 via NFκB (P-IκBα). A atividade gastroprotetora do extrato também foi demonstrada, associada à redução da área necrótica da mucosa gástrica e aumento da produção de muco protetor. Em conjunto, esses resultados sugerem o mecanismo pelo qual o extrato exerce seus efeitos farmacológicos gastroprotetores e anti-inflamatórios, tornando a espécie *C. lineatifolia* promissora para o desenvolvimento de fitoterápicos para o tratamento de úlceras gástricas<sup>15</sup>.

### CONSIDERAÇÕES FINAIS

O presente estudo traz as atividades anti-inflamatória e gastroprotetora exercidas pela espécie *C. lineatifolia* reportadas na literatura. E as propriedades anti-inflamatórias desta espécie têm sido demonstradas em diversos estudos, relacionando a presença de constituintes químicos fenólicos como flavonoides e terpenoides, como foi muito bem delineado no atual trabalho.

Bem como, a gastroproteção exercida pela espécie foi demonstrada em estudos prévios, relacionando um aumento da secreção do muco protetor e redução das áreas de lesões gástricas em pré-tratamento com o extrato etanólico e a fração acetato de etila obtida das folhas. Ficou claro também que a atividade anti-inflamatória na úlcera gástrica para a espécie *C. lineatifolia* ainda é escassa em publicações, o que mostra a importância de mais estudos para a possível elucidação dos mecanismos gastroprotetores relacionados à planta.

Também foi estruturada, em tabelas, a relação com os metabólitos secundários já identificados e das atividades biológicas exercidas pela *C. lineatifolia*

atribuídas principalmente à presença de metabólitos secundários identificados em alguns estudos, como terpenos, flavonóide, taninos e saponinas.

E por fim, a continuidade da pesquisa sobre as propriedades químicas e biológicas da espécie *C. lineatifolia* torna-se importante para vincular o seu uso na medicina tradicional no tratamento de úlceras gástricas, bem como de outras patologias e/ou enfermidades.

### REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. García AA, Carril EP. Metabolismo Secundario de Plantas. Reduca (Biología). Serie Fisiología Vegetal. 2009;2:119-45.
2. Kutchan TM. Ecological arsenal and developmental dispatcher. The paradigm of secondary metabolism. Plant Physiology. 2001;125(1):58-60. <https://doi.org/10.1104/pp.125.1.58>
3. Gobbo-neto L, Lopes NP. Plantas medicinais: fatores de influência no conteúdo de metabólitos secundários. Química Nova. 2007; 30(2):374-381. <https://doi.org/10.1590/S0100-40422007000200026>
4. Noroozi M, Angerson WJ, Lean ME. Effects of flavonoids and vitamin C on oxidative DNA damage to human lymphocytes. Am J Clin Nutr. 1998;67(6):1210-1218. <https://doi.org/10.1093/ajcn/67.6.1210>
5. Hodek P, Trefil P, Stiborová M. Flavonoids-potent and versatile biologically active compounds interacting with cytochromes P450. Chem Biol Interact. 2002;139(1):1-21. [https://doi.org/10.1016/s0009-2797\(01\)00285-x](https://doi.org/10.1016/s0009-2797(01)00285-x)
6. Mota KS, Dias GEN, Pinto MEF, Luiz-Ferreira A, Souza-Brito ARM, Hiruma-Lima CA, et al. Flavonoids with

- gastroprotective activity. *Molecules*. 2009;14(3):979-1012. <https://doi.org/10.3390/molecules14030979>
7. D'eeckenbrugge GC, Ferla DL. Fruits from America: An Ethnobotanical Inventory. Institute for Plant Genetic Resources (IPGRI)/Centre de coopération internationale en recherche agronomique pour de developpement. Departement des production fruitieres et horticoles (CIRAD-FLHOR), Cali, Colombia, 2000.
8. Lorenzi H, Bacher L, Lacerda M, Sartori S. Frutas Brasileiras e Exóticas Cultivadas: (de consumo in natura). Instituto Plantarum, São Paulo, 1 ed. 2006, p. 640.
9. Barbosa J. *Campomanesia lineatifolia* Ruiz e Pav.: Estudo fitoquímico e avaliação da atividade antioxidante. 2011. 133 f. Dissertação (Mestrado Ciências Farmacêuticas) Faculdade de Farmácia, Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte – Minas Gerais, 2009.
10. Madalosso RC, Oliveira GC, Martins MT, Vieira AED, Barbosa J, Caliari MV, *et al.* *Campomanesia lineatifolia* Ruiz & Pav. as a gastroprotective agent. *J Ethnopharmacol*. 2012;139(3):772-9. <https://doi.org/10.1016/j.jep.2011.12.014>
11. Rother ET. Revisão sistemática X revisão narrativa. *Acta paul. Enferm* 2007;20(2):5-6. <https://doi.org/10.1590/S0103-21002007000200001>
12. Bonilla A, Duque C, Garzón C, Takaiishi Y, Yamaguchi K, Hara N, *et al.* Champaones, yellow pigments from the seeds of champa (*Campomanesia lineatifolia*). *Phytochemistry*. 2005;66(14):1736-40. <https://doi.org/10.1016/j.phytochem.2005.05.025>
13. Osorio C, Alarcon M, Moreno C, Bonilla A, Barrios J, Garzón C, *et al.* Characterization of odor-active volatiles in champa (*Campomanesia lineatifolia* R. and P.). *J Agric Food Chem*. 2006;54(2):509-516. <https://doi.org/10.1021/jf052098c>
14. Neves NCV, de Mello MP, Smith SM, Boylan F, Caliari MV, Castilho RO. Chemical Composition and *In Vitro* Anti-*Helicobacter pylori* Activity of *Campomanesia lineatifolia* Ruiz & Pavón (Myrtaceae) Essential Oil. *Plants*. 2022;11(15):1945. <https://doi.org/10.3390/plants11151945>
15. Neves, NCV. *Campomanesia lineatifolia* Ruiz & Pav.: caracterização fitoquímica, estudos mecanísticos da atividade gastroprotetora e avaliação da atividade anti-*Helicobacter pylori*. 2021. 218 f. Tese (Doutorado Ciências Farmacêuticas) Faculdade de Farmácia, Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte – Minas Gerais, 2021.
16. Neves, NCV, de Mello MP, Amorim JM, Faraco AAG, Castilho RO, *et al.* Optimization of phenolic compounds extraction from *Campomanesia lineatifolia* leaves. *Rodriguésia* [online]. 2020, v. 71 [Accessed 18 August 2022], e01072019. <https://doi.org/10.1590/2175-7860202071043>.
17. Madalosso RC. Avaliação da toxicidade aguda e da atividade gastroprotetora de extratos de *Campomanesia lineatifolia* Ruiz & Pav. em roedores. 2011. 116 f. Dissertação (Mestrado Ciências Farmacêuticas) Faculdade de Farmácia, Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte – Minas Gerais, 2011.
18. Ferreira LC, Grabe-Guimarães A, De Paula CA, Michel Mc, Guimarães RG, Rezende SA, *et al.* Anti-inflammatory and antinociceptive activities of Cam-

- pomanesia adamantium. J Ethnopharmacol. Jan 9;145(1):100-8. <https://doi.org/10.1016/j.bjp.2016.09.007>
19. Henriques BO, Corrêa O, Azevedo EP, Pádua RM, Oliveira VLS, Oliveira TH, Boff D, *et al.* *In Vitro* TNF- $\alpha$  Inhibitory Activity of Brazilian Plants and Anti-Inflammatory Effect of *Stryphnodendron adstringens* in an Acute Arthritis Model. Evid Based Complement Alternat Med. 2016;2016:9872598. <https://doi.org/10.1155/2016/9872598>
20. Lescano CH, Lima FF, Mendes-Silvério CB, Justo AFO, Baldivia DS, Vieira CP, *et al.* Effect of Polyphenols From *Campomanesia adamantium* on Platelet Aggregation and Inhibition of Cyclooxygenases: Molecular Docking and *in Vitro* Analysis. Frontiers in Pharmacology. 2018;9(617):1-13. <https://doi.org/10.3389/fphar.2018.00617>
21. Lorençoni MF, Figueira MM, Toledo E Silva MV, Pimentel Schmitt EF, Enderinger DC, Scherer R, *et al.* Chemical composition and anti-inflammatory activity of essential oil and ethanolic extract of *Campomanesia phaea* (O. Berg.) Landrum leaves. J Ethnopharmacology. 2020;24(252):112562. <https://doi.org/10.1016/j.jep.2020.112562>
22. Maity B, Banerjee D, Bandyopadhyay SK, Chattopadhyay S. Regulation of arginase/nitric oxide synthesis axis via cytokine balance contributes to the healing action of malabaricone B against indomethacin-induced gastric ulceration in mice. Int Immunopharmacol. 2009;9(4):491-8. <https://doi.org/10.1016/j.intimp.2009.01.028>
23. Yadav SK, Adhikary B, Chand S, Maity B, Bandyopadhyay SK, Chattopadhyay S. Molecular mechanism of indomethacin-induced gastropathy. Free Radic Biol Med. 2012;52(7):1175-87. <https://doi.org/10.1016/j.freeradbiomed.2011.12.023>
24. Yadav SK, Adhikary B, Bandyopadhyay SK, Chattopadhyay S. Inhibition of TNF- $\alpha$ , and NF- $\kappa$ B and JNK pathways accounts for the prophylactic action of the natural phenolic, allylpyrocatechol against indomethacin gastropathy. Biochim Biophys Acta. 2013;1830(6):3776-86. <https://doi.org/10.1016/j.bbagen.2013.03.013>
25. Alessandri AL, Sousa LP, Lucas CD, Rossi AG, Pinho V, Teixeira MM. Resolution of inflammation: mechanisms and opportunity for drug development. Pharmacol Ther. 2013;139(2):189-212. <https://doi.org/10.1016/j.pharmthera.2013.04.006>
26. Hayden MS, Ghosh S. Regulation of NF- $\kappa$ B by TNF family cytokines. Semin Immunol. 2014;26(3):253-266. <https://doi.org/10.1016/j.smim.2014.05.004>
27. Augusto AC, Miguel F, Mendonça S, Pedrazzoli J Jr, Gurgueira SA. Oxidative stress expression status associated to *Helicobacter pylori* virulence in gastric diseases. Clin Biochem. 2007;40(9-10):615-22. <https://doi.org/10.1016/j.clinbiochem.2007.03.014>
28. Sangiovanni E, Vrhovsek U, Rossoni G, Colombo E, Brunelli C, Brembati L, *et al.* Ellagitannins from *Rubus* berries for the control of gastric inflammation: *in vitro* and *in vivo* studies. PLoS One. 2013;8(8):e71762. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0071762>
29. Rozza AL, Moraes Tde M, Kushima H, Tanimoto A, Marques MOM, Bauab TM, *et al.* Gastroprotective mechanisms of Citrus lemon (Rutaceae) essential oil and its majority compounds limonene and  $\beta$ -pinene: involvement of heat-shock

*Rezende R. B.*

protein-70, vasoactive intestinal peptide, glutathione, sulfhydryl compounds, nitric oxide and prostaglandin E<sub>2</sub>. *Chem Biol Interact.* 2011;189(1-2):82-89. <https://doi.org/10.1016/j.cbi.2010.09.031>

30. Repetto MG, Llesuy SF. Antioxidant properties of natural compounds used in popular medicine for gastric ulcers. *Braz J Med Biol Res.* 2002;35(5):523-534. <https://doi.org/10.1590/s0100-879x2002000500003>.